

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA de novembre et décembre 2019

Au cours de ces deux mois, onze nouvelles « petites » molécules et quatre nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

« Petites » molécules

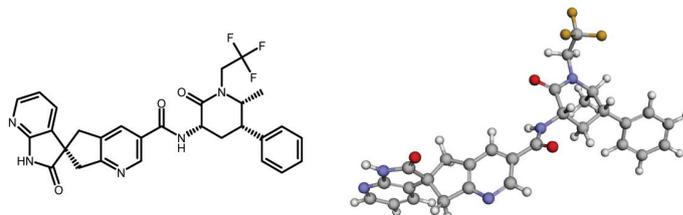
Principe actif	Compagnie	Indication
Air polymer-type A	Giskit B.V.	Agent de contraste (ultrasons)
Cefiderocol sulfate tosylate	Shionogi Inc.	Antibactérien
Zanubrutinib	BeiGene USA Inc.	Lymphome à cellules du manteau
Givosiran sodium	Alnylam Pharmaceuticals Inc.	Porphyries hépatiques aiguës
Cenobamate	SK Life Science Inc.	Épilepsie
Voxelotor	Global Blood Therapeutics Inc.	Drépanocytose (anémie falciforme)
Golodirsén	Sarepta Therapeutics Inc.	Myopathie de Duchenne
Lumateperone tosylate	Intra-Cellular Therapies Inc.	Antipsychotique atypique
Brilliant blue G	Dutch Ophthalmic Research Center	Aide en chirurgie ophthalmique
Lemborexant	Eisai Inc.	Insomnie
Ubrogepant	Allergan	Migraine

Cette liste comporte deux principes actifs du type ARN interférent ; ces molécules ne sont pas petites (masse molaire > 10 kDa) mais sont préparées par synthèse sur des robots, alors que les médicaments biologiques sont préparés à partir de cellules par fermentation :

- Le **givosiran sodium** est un petit ARN interférent (siRNA 21 bases), dirigé contre l'aminolévulinat synthase 1 lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus *N*-acétyl-galactosamine (GalNAc) pour permettre la pénétration dans les hépatocytes. Les sous-unités ribose de ce produit ont été modifiées pour améliorer la stabilité ; elles portent en position 2' soit un atome de fluor, soit un groupe méthoxy à la place de l'hydroxy original.
- Le **golodirsén** est un analogue d'ARN de 25 bases dans lequel les riboses ont été remplacés par des morpholines substituées.

L'**ubrogepant*** permet de traiter la migraine aiguë ; c'est la première molécule de ce domaine à agir sur le récepteur CGRP (« calcitonin gene related peptide »). Il se différencie donc des triptans et diptans (voir article précédent : *L'Act. Chim.*, 447, p. 26) qui se lient sur des récepteurs à sérotonine

(5HT). Les résultats des essais cliniques laissent prévoir des effets secondaires peu importants.



Structure de l'ubrogepant (représentation 3D issue du site Drugbank⁽¹⁾, www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB15328).

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Luspatercept-aamt	Protéine de fusion	Celgene Corp.	Anémie des bêta-thalassémies et syndromes myélodysplasiques
Crizanlizumab-tmca	Anticorps monoclonal humanisé	Novartis Pharmaceuticals Corp.	Drépanocytose (anémie falciforme)
Enfortumab vedotin-ejfv	Conjugué anticorps-médicament	Astellas Pharma Inc.	Cancer urothélial métastatique
Fam-Trastuzumab deruxtecan-nxki	Conjugué anticorps-médicament	Daiichi Sankyo	Cancer du sein métastaté HER2-positif

Les deux dernières molécules du tableau ci-dessus sont des conjugués anticorps-médicament utilisés pour le traitement du cancer. Ils sont composés d'un anticorps ciblant une protéine particulière des cellules cancéreuses et d'une petite molécule cytotoxique liés par un lien covalent. L'anticorps se lie à la cellule ciblée, puis la molécule cytotoxique est libérée localement, ce qui permet de limiter la distribution de produit toxique dans les tissus sains. Le lien entre l'anticorps et la molécule joue un rôle très important dans l'activité de l'ensemble.

Erratum

La version papier de l'article paru en janvier (*L'Act. Chim.*, 447, p. 26) comporte une erreur : les molécules Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor et Ivacaftor sont prescrites à des patients atteints de mucoviscidose (et non de sclérose en plaque). Le pdf téléchargeable sur le site présente la version corrigée.

* N° CAS : 1374248-77-7 ; nom IUPAC : (6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-méthyl-2-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)piperidin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide.

(1) Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : Wishart D.S. et al., DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, D1074, doi: 10.1093/nar/gkx1037.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

Le *Bulletin* de novembre de l'ANSES fait part du retrait d'AMM au 1^{er} janvier 2020 de dix-neuf produits à base de desméthi-phame non renouvelé sur la liste européenne. Sont également retirés du marché trois herbicides (deux à base de propaquizafop, un à base de cycloxydime) et un fongicide (à base de pyriméthanil), tous à usage professionnel.

Celui de janvier fait quant-à-lui part du retrait d'AMM, toujours au 1^{er} janvier 2020, de cinquante-neuf produits à usages professionnels. Les substances actives mises en cause sont le chlorothalonil (seul ou associé à l'azoxystrobine, au cyproconazole ou tétraconazole, au tébuconazole, au fluxapyroxade, au métalaxyl-M, au cymoxanil, au pyriméthanil ou au penthiopyrade), le glyphosate (sels de potassium et d'isopropylamine, seul ou associé au flazasulfuron, au pyraflufène-éthyl, diflufénicanil) et le péthoxamide.

Approbations récentes

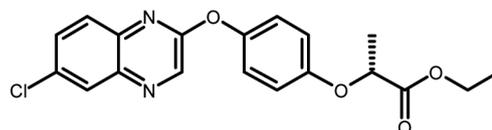
Dans le *Bulletin* de novembre, les nouvelles AMM accordées, pour des usages professionnels, concernent deux attractifs (phéromones) à base de (*E,E*)-8-10-dodécadiène-1-ol (associé pour l'un d'eux à l'acétate de (*E/Z*)-8-dodécényle et au (*Z*)-8-dodécénol) ; cinq fongicides (un à base de boscalide, trois à base de phosphonates de potassium, un à base de folpel, un à base de cymoxanil associé au mancozèbe) ; et six herbicides (un à base de quizalofop-P-éthyl, un à base de diméthénamide-P associé au métazachlore et à la clomazone, un à base de picolinafène associé au flufénacet, un à base de diflufénicanil associé au flurasulame, un à base de flufénacet, un à base de lénacile).

Pour usages amateurs, une AMM est accordée à un herbicide à base d'acide pélargonique.

Enfin, des AMM modifiées, pour usages professionnels, sont accordées à quatre fongicides (deux respectivement à base de soufre micronisé et de phosphonates de potassium, un pour modification des conditions d'emploi à base de difénoconazole associé au mandipropamid, un aussi acaricide à base de soufre pour extension d'usage majeur) ; sept herbicides (deux après réexamen, respectivement à base de metsulfuron-méthyl et quizalofop-P-éthyl, un pour extension d'usage mineur à base de quizalofop-P-éthyl, deux après renouvellement décennal, respectivement à base de bromoxynil et bromoxynil octanoate, un pour modification des conditions d'emploi, à base de quinmérac associé au métazachlore et au diméthénamide-P, un pour extension d'usage mineur à base de quizalofop-P-éthyl) ; deux insecticides, respectivement pour retrait d'usage à base d'acétamipride et pour extension d'usage majeur à base de spirotétramate.

Beaucoup des molécules citées ici ne sont pas récentes, indice d'un fort ralentissement de l'innovation dans ce secteur de recherche, dû à une désaffection croissante et à des contraintes de plus en plus sévères. Nous donnons la formule du **quizalofop-P-éthyl**^{*}, herbicide systémique de post-levée

sélectif inhibiteur de l'acétyl CoA carboxylase. C'est le (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phénoxy]propanoate d'éthyle, stéréoisomère de configuration *R* du quizalofop, introduit par Nissan Chemical Industries en 1989. Il appartient à la famille chimique des aryloxyphénoxypropanoates.



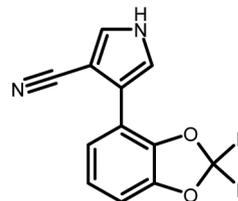
Dans le *Bulletin* de janvier, les AMM accordées, pour usages professionnels, concernent six fongicides (trois sont des préparations biologiques d'une levure (*Metschnikowia fructicola*), un à base d'azoxystrobine, un à base de fluxapyroxad associé au méfentrifluconazole) et un insecticide (à base de spinosad, mélanges de toxines produites par fermentation bactérienne).

Des modifications d'AMM pour usages professionnels sont accordées à un herbicide à base de metsulfuron-méthyl (réexamen après réapprobation), deux insecticides (un à base de silicate d'aluminium pour extension d'usage majeur, un à base de cyperméthrine pour modification des conditions d'emploi), et deux fongicides (respectivement à base de fludioxonil pour extension d'usage majeur et à base de fosétyl d'aluminium associé au fluopyram pour modification des conditions d'emploi).

Une AMM est accordée à un insecticide à base de spinosad pour extension d'usage majeur et usages amateurs.

Enfin, une AMM est accordée à un régulateur de croissance à base d'éthéphon pour renouvellement décennal et usages professionnels.

Nous donnons la formule du **fludioxonil**^{**}, de formule 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile, fongicide de la famille des phénylpyrroles, utilisable en traitement de semences de céréales (1993) et en cultures fruitières en traitement foliaire (1995), qui agit par contact. Il a été découvert par Ciba-Geigy (maintenant Syngenta) en 1990.



* N° CAS : RN 100646-51-3.

** N° CAS : RN 131341-86-1.

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr).